

AUSLEGESCHRIFT 1 078 283

F 25945 IVa/30h

ANMELDETAG: 12. JUNI 1958

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT 24. MÄRZ 1960

1

Will man die Wirkung pharmazeutischer Wirkstoffe nach der Verabreichung an den Patienten über eine längere Zeit auf einer möglichst konstanten Höhe halten, so umhüllt man die Teilchen des Wirkstoffes bekanntermaßen mit inerten Stoffen oder bettet sie in diese ein. Die Wirkstoffe beginnen dann erst nach dem Abbau des Umbüllungsstoffes durch die Körpersäfte das Patienten zu wirken.

Es ist bekannt, zur Erzielung dieses Depoteffektes die Teilchen des Wirkstoffes, entweder einzeln oder schon zu Gruppen agglomeriert, in geschmolzen oder gelöste, meist wachsartige inertne Stoffe einzumischen und die so hergestellten Dispersionen sodann über Düsen in Luft oder Gase einzublasen. Dort erstarrt der Hüllstoff durch Entzug der Schmelzwärme- oder des Lösemittels zu kleinen, vorwiegend runden Teilchen.

Dabei verwendet man im ersten Fall kalte, im zweiten Fall dagegen erwärmte Luft oder Gase.

Als Apparatur wird gewöhnlich ein mit einer sogenannten Zweistoffdüse ausgerüsteter »Zerstäubungstrockner« verwendet, in dessen Arbeitsraum die versprühten Tröpfchen fest werden.

Ein Nachteil besteht bei der Verwendung dieser für den Sprühvorgang an sich vorteilhaften Zweistoffdüse darin, daß durch Abkühlen des expandierenden Treibgases der Hüll- oder Bettungstoff im Düsenmund vorzeitig erstarrt und ihn zusetzt. Um diesen Störeffekt zu vermeiden, müßte man das Treibgas vorher so hoch erwärmen, daß seine Temperatur nach der Expansion noch über der Schmelztemperatur des Umhüllungsstoffes liegt. Da diese um 75°C liegt, muß man erfahrungsgemäß das Treibgas (Luft) vor der Düse auf mindestens 130°C halten. Andererseits nimmt die der Düse zufließende Suspension aus Hüllstoffschmelze und Wirkstoffteilchen während ihres Laufes durch ein vom erhitzten Treibgas umgebenes, enges Rohr die Temperatur des Gases an, so daß man empfindliche Stoffe, die z. B. höchstens auf 120°C erwärmt werden dürfen, nach diesem Verfahren nicht verarbeiten kann.

Hier hilft nun die erfundungsgemäße Verwendung von Wasserdampf als Treibgas, da dieser infolge seiner besonders günstig liegenden physikalischen Daten, z. B. Verdampfungswärme, spezifische Wärmen, Masse, Zähigkeit, bei gleicher Entspannungstemperatur im Vergleich zur Luft weniger hoch vorgewärmt zu werden braucht. Es genügen im genannten Fall 120°C. Die geringere Abkühlung des Dampfes nach der Entspannung gestattet es also ohne weiteres, die geschilderte Temperaturempfindlichkeit der Wirkstoffe zu berücksichtigen. Zu diesem Vorteil in der Verwendung von Treibdampf kommen noch folgende hinzu:

Verfahren zur Umhüllung oder Einbettung von pharmazeutischen Wirkstoffen

Anmelder:

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen-Bayerwerk

Dr. Werner Scholtan, Wuppertal-Elberfeld,
Dr. Heinrich Kunze, Köln-Stammheim,
Dipl.-Ing. Rudolf Erdmenger, Bergisch Gladbach,
und Walter Oetke, Leverkusen-Wiesdorf,
sind als Erfinder genannt worden

2

Bei gleicher durchgesetzter Wirkstoffmenge und gleichem Druckgefälle in der Düse werden die durch Dampf versprührten Tröpfchen wegen seiner geringen Masse und übertragenen Stoßenergie größer als mit Luft versprührte. Daher erhält man auf diese Weise eine geringere Gesamtfläche aller Teilchen, was dem angestrebten »Depot-Effekte« zugute kommt.

Weiterhin beobachtet man, daß die mit Dampf versprührten Teilchen bei oder vor der Erstarrung im Sprühraum des Apparates weniger agglomerieren als die mit Luft versprührten des gleichen Stoffes. Dies tritt sogar auch dann noch ein, wenn man zur schnellen Abfuhr der Schmelzwärme die Tröpfchen nicht in gekühlte Luft oder Gase hineinsprüht, sondern in einen zweiten Sprühschleier kalten Wassers. Wir glauben, daß dies durch den Kondensatfilm, der sich auf allen im Dampf fliegenden Teilchen spontan bei der Abkühlung bildet, bedingt ist. Sprühwasser allein verteilt sich auf die fliegenden Teilchen ohne Zweifel nicht so schnell und gleichmäßig.

Als weitere Vorteile des Dampfes als Treibmittel sind seine chemische Reinheit und die Abwesenheit von Sauerstoff zu nennen, die sinngemäß den pharmazeutischen Stoffen bzw. den eventuell zugesetzten Vitaminen zugute kommen.

Die erfundungsgemäße Erstarrung der dampfversprührten Teilchen im nachgeschalteten Wasserschleier geht schneller vor sich als in entsprechend kühlen Gasen.

Infolge der so verbesserten Abfuhr der in den Hüllstofftröpfchen enthaltenen Erstarrungswärme sowie der latenten Wärme des Treibdampfes wird die Abmessung eines technischen Apparates wesentlich kleiner. Man arbeitet nur noch mit einem Rohr, dessen

509 767/579

3

Inhalt etwa 20% eines üblichen »Zerstäubungstrockners« beträgt, wobei jedoch hier keine Trocknung vollzogen wird.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Umhüllung oder Einbettung von pharmazeutischen Wirkstoffen durch bzw. in inerte Stoffe mittels Versprühen einer aus den ge-

4

schmolzenen, meist wachsartigen inerten Stoffen und den Wirkstoffen bestehenden flüssigen Dispersion mittels einer Zweistoffdüse, dadurch gekennzeichnet, daß Wasserdampf als Treibmittel verwendet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Sprühraum zusätzlich kaltes Wasser versprüht wird.